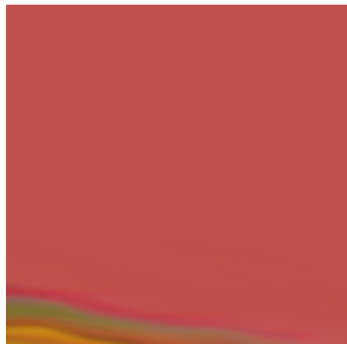
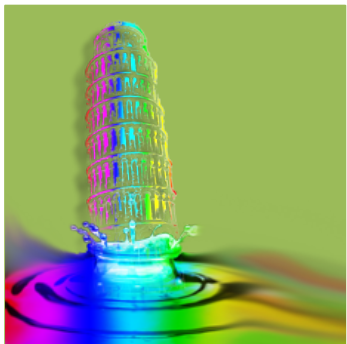
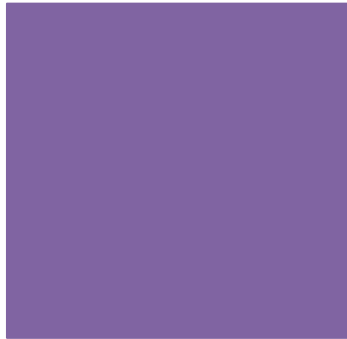




Protesi visive



g.vozzi@centropiaggio.unipi.it

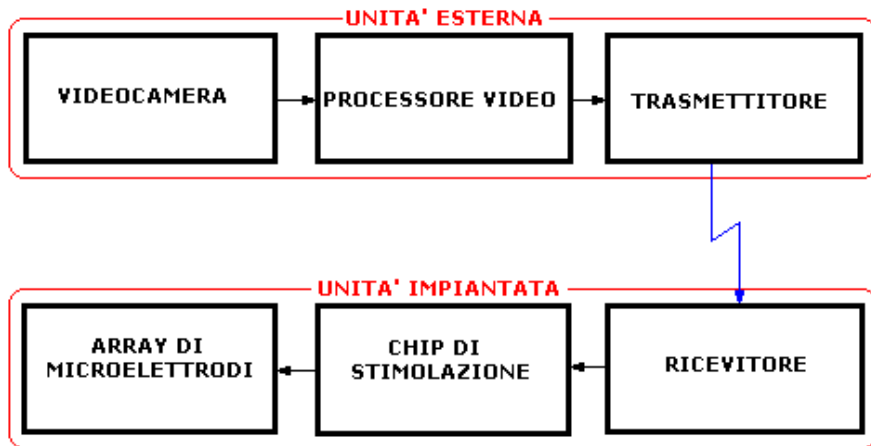
Protesi visive impiantabili

Una protesi visiva impiantabile è un dispositivo in grado di recuperare parzialmente il senso della vista per mezzo di stimoli elettrici al sistema nervoso.

Studi condotti su esseri umani ed animali hanno dimostrato che stimolando elettricamente alcune parti del sistema nervoso dedicate alla vista si ha da parte del paziente la percezione di spot luminosi detti **fosfeni**.

Tali studi hanno dimostrato inoltre che l'intensità luminosa del fosfene è direttamente legata all'intensità di corrente usata per lo stimolo.

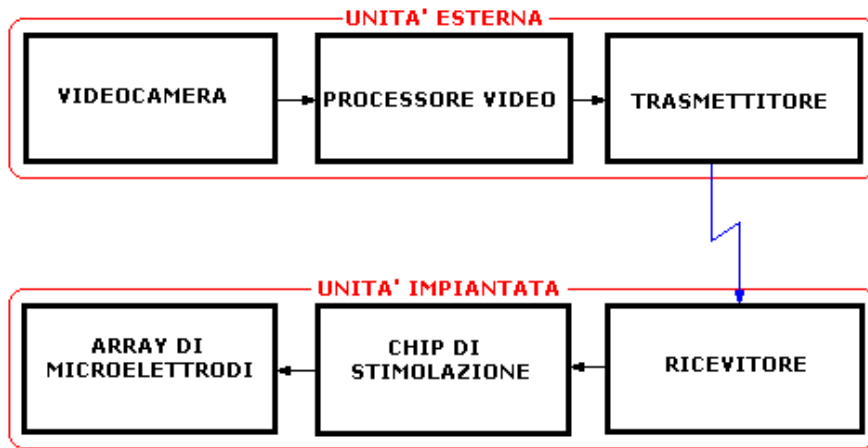
- Protesi epiretinali
- Protesi sub-retinali
- Protesi retinali ibridce
- Protesi corticali



Videocamera: deve consumare poca energia e dev'essere poco ingombrante (per essere eventualmente fissata su un paio di occhiali); non essendo richiesta un'elevata definizione una telecamera CMOS o CCD con risoluzione di 320x240 soddisfa ampiamente tutti i requisiti.

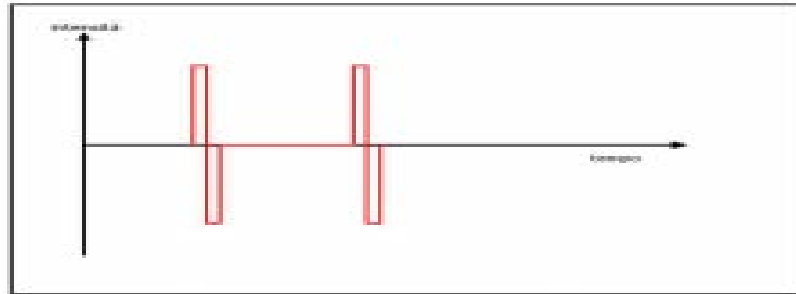
Processore video: ha la funzione di elaborare l'immagine eliminando dall'immagine di partenza le informazioni superflue ed amplificando quelle necessarie. Poiché tali operazioni vengono effettuate con tecniche digitali (ad esempio con un DSP), il segnale proveniente dalla telecamera deve essere prefiltrato (per ridurre il problema dell'aliasing) e digitalizzato. Le tipiche operazioni svolte dal processore video sono:

1. **CONVOLUZIONE:** attraverso questo tipo di operazione si cerca di simulare l'operazione di integrazione spaziale e temporale delle informazioni visive che avviene nei vari strati cellulari della retina.
2. **EDGE DETECTION:** con questa operazione si aumenta il contrasto dell'immagine e vengono evidenziati i contorni degli oggetti: si ottiene in questo modo un'immagine più semplice e più facilmente rappresentabile con una visione a fosfeni.
3. **RIDUZIONE DEI DATI E DEL RUMORE:** tale operazione viene realizzata effettuando la trasformata di Fourier del segnale ed eliminando le frequenze che contengono minor informazione (solitamente le frequenze più alte). Poiché il rumore si trova concentrato soprattutto nelle frequenze più elevate in questa fase si ottiene anche un aumento del rapporto segnale/rumore.



Trasmettitore/ricevitore oltre a trasmettere il segnale deve essere in grado di trasmettere potenza per alimentare il dispositivo impiantato. Per impianti oculari si è pensato di utilizzare un sistema di trasmissione a radio frequenza o un sistema di trasmissione ottica per mezzo di un raggio laser. Per gli impianti corticali può essere usato un sistema a radio frequenza o un cavo conduttore.

Chip di stimolazione: deve generare gli impulsi elettrici da inviare agli elettrodi: gli impulsi devono avere ampiezza, frequenza e durata tali da suscitare una sensazione visiva nel paziente ma tali da non danneggiare i tessuti circostanti (a causa del riscaldamento per effetto Joule); al fine di evitare la dissoluzione dell'elettrodo a causa di correnti ioniche si preferisce usare impulsi bifasici (vedi figura sottostante).



Array di microelettrodi: devono essere realizzati con materiali biocompatibili e devono avere forma tale da non provocare eccessivi stress meccanici al sito d'impianto. Si pensa che un livello di visione accettabile possa essere raggiunto utilizzando array 15x15 e 32x32 rispettivamente per impianti retinali e corticali.

Il dispositivo deve restituire al paziente un livello di funzione visiva che gli permetta di recuperare una certa autosufficienza (ad esempio deve rendere il paziente in grado di muoversi in ambienti non familiari e di leggere testi stampati). Quando si parla di protesi impiantabili uno dei primi aspetti da tenere in considerazione è quello della biocompatibilità: ciò significa che tutti i materiali utilizzati nella parte impiantabile non devono danneggiare né essere danneggiati dalla reazione dell'ambiente circostante. Un altro aspetto importante è dato dalla forma del dispositivo: esso dovrà seguire la forma anatomica del luogo in cui viene inserito e dovrà essere ben fissato in modo da non essere influenzato dai movimenti del paziente. Vista la delicatezza dei siti in cui avverrà l'impianto, il dispositivo deve necessariamente essere leggero e di piccole dimensioni e deve consumare poca energia per evitare un eccessivo riscaldamento. I recettori visivi dell'occhio umano sono in grado di adattarsi a diversi gradi di luminosità: lo stesso deve avvenire per una protesi visiva ad esempio utilizzando un sistema di acquisizione dell'immagine con controllo automatico del guadagno.

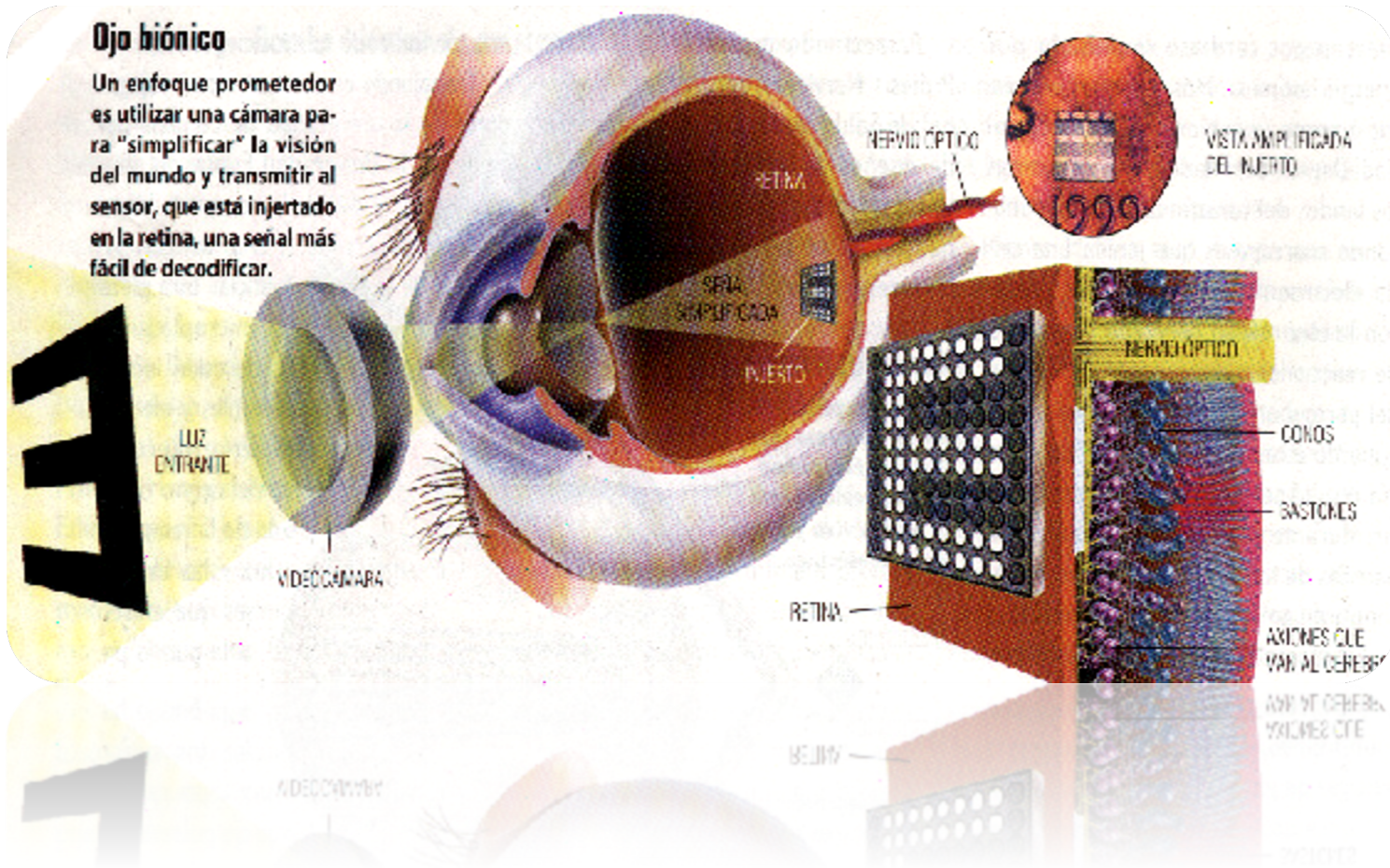
Un problema per questo genere di dispositivi è dato dalla crescita di tessuto fibroso attorno all'impianto: questo potrebbe comportare a lungo termine un aumento della resistenza d'interfaccia elettrodo-tessuto; il valore di tale resistenza potrebbe essere influenzato da cambiamenti di variabili fisiologiche anche a breve termine. È quindi necessario che il dispositivo abbia un sistema di controllo reazionato che gli permetta di variare l'intensità dello stimolo in funzione delle variazioni dell'ambiente circostante.

- Monitoraggio della posizione dell'occhio affinché l'immagine percepita provenga dalla zona verso cui sta "guardando" l'occhio del paziente.
- Ricostruire la visione tridimensionale tramite il recupero del senso di profondità
- Recupero della percezione dei colori.

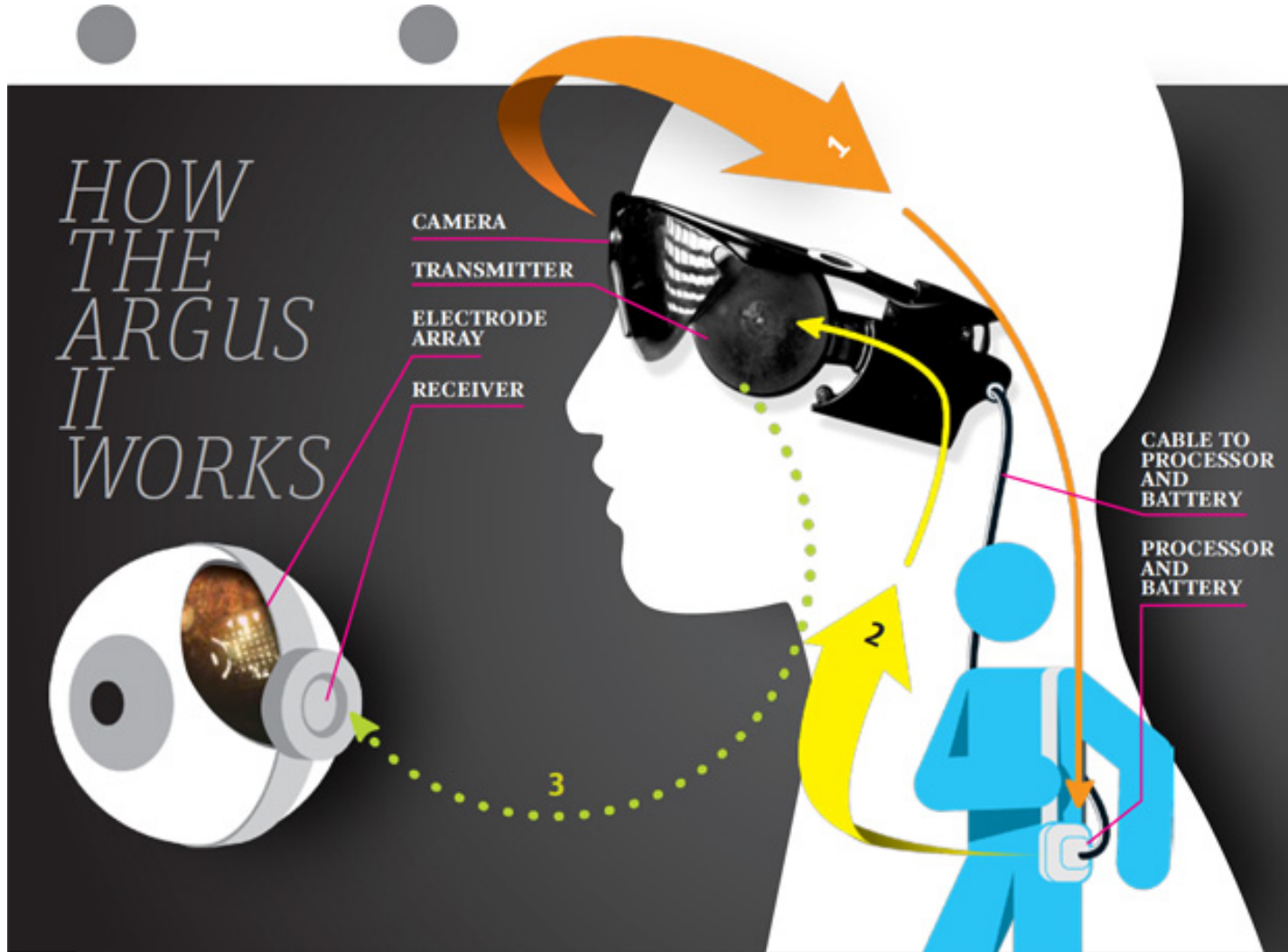
Protesi epiretinal

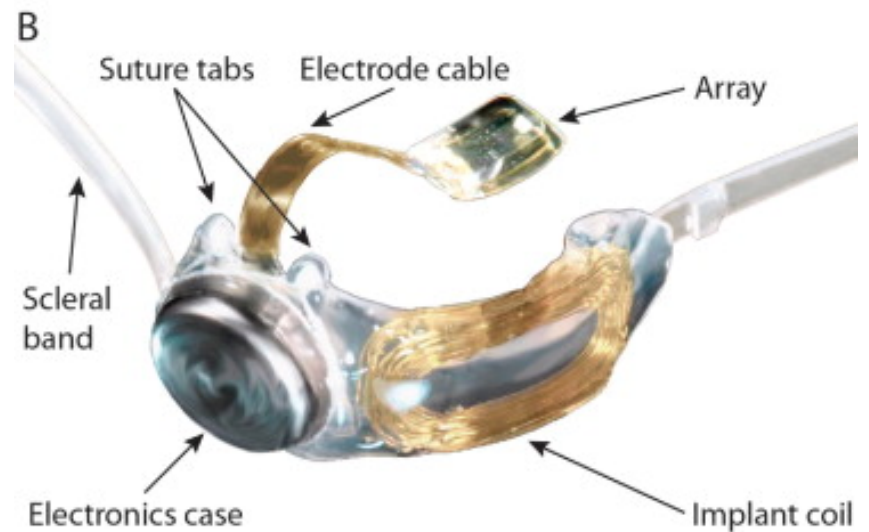
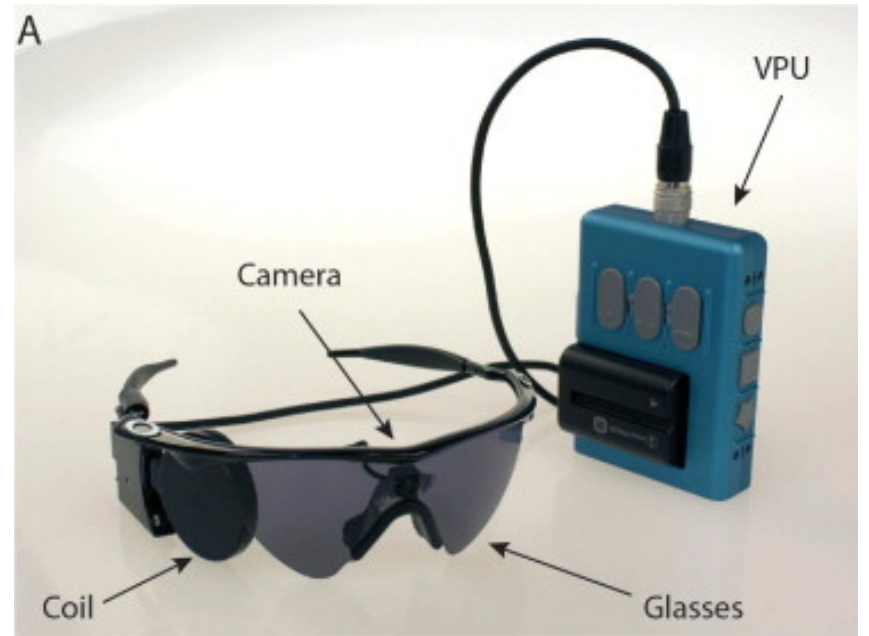
Ojo biónico

Un enfoque prometedor es utilizar una cámara para "simplificar" la visión del mundo y transmitir al sensor, que está injertado en la retina, una señal más fácil de decodificar.

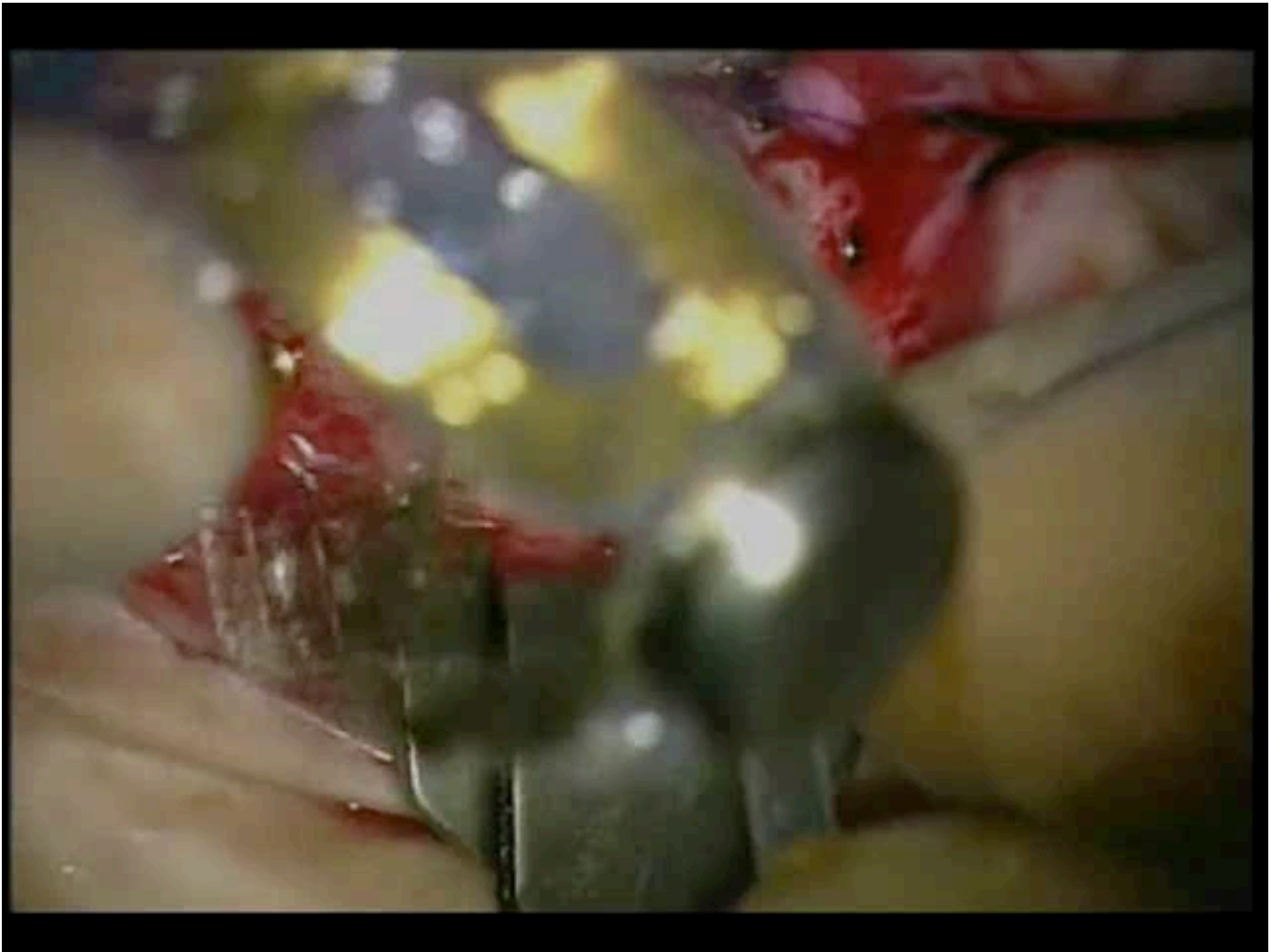


Meccanismo di Azione



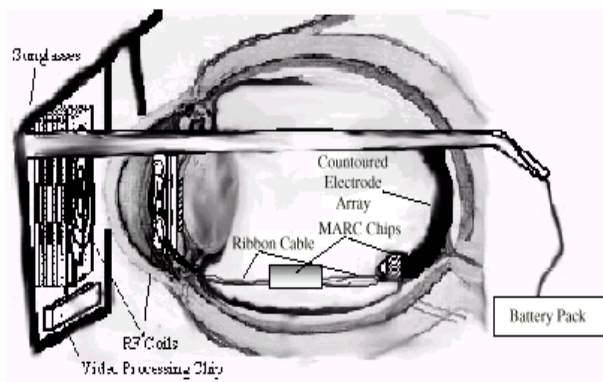




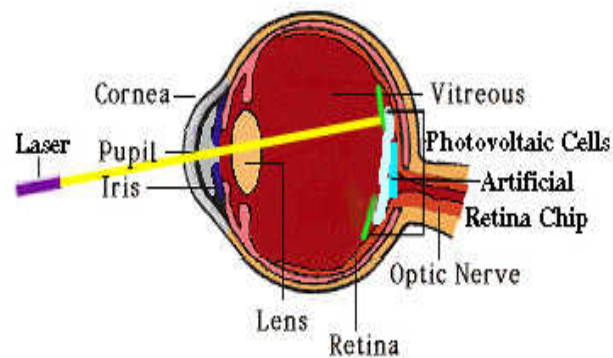


Funzionamento

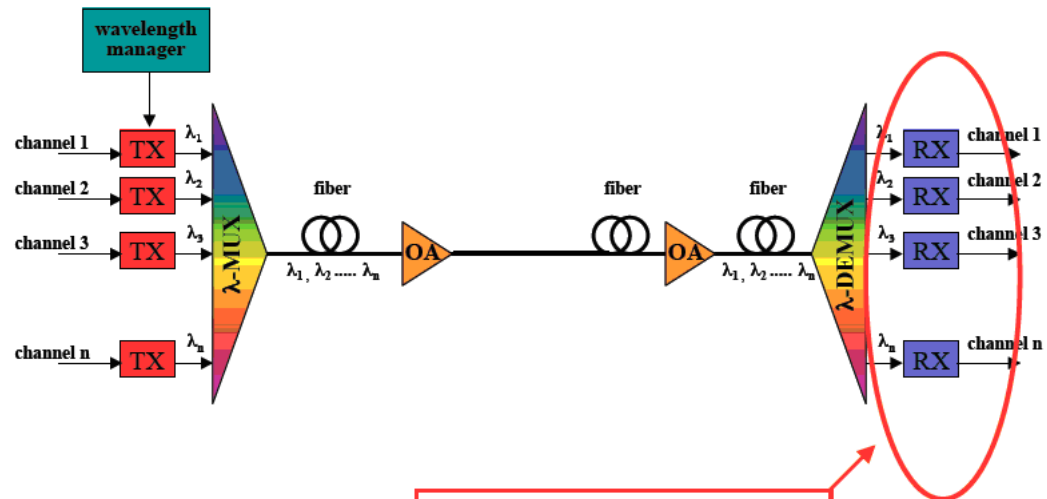
L'immagine catturata dalla telecamera viene digitalizzata ed inviata ad un DSP dove viene elaborata con algoritmi che simulano i processi di pre-elaborazione che avvengono nella retina. Il segnale in uscita dal DSP deve essere inviato al dispositivo impiantato; a questo riguardo gli approcci più interessanti sono dati dalla trasmissione ottica e dalla trasmissione a radio frequenza: tali metodi permettono un elevato trasferimento di potenza in grado di fornire l'alimentazione all'unità impiantata.



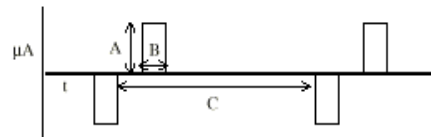
Nel sistema a RF la trasmissione avviene per mezzo di un accoppiamento induttivo tra un avvolgimento primario esterno ed uno secondario impiantato in prossimità della cornea. Il segnale trasmesso è composto da una portante con frequenza dell'ordine dei MHz e dal segnale proveniente dal DSP con frequenza di alcuni KHz e modulato in ampiezza.



Nel caso di trasmissione per via ottica si utilizza un raggio laser con $\lambda=820$ nm (banda infrarossa) modulato in ampiezza dal segnale in uscita dal DSP; come ricevitore si utilizza un array di fotodiodi. Il segnale ricevuto viene demodulato ed inviato al chip di stimolazione che genera gli impulsi di corrente e tramite un circuito di demultiplexing li indirizza ai singoli elettrodi (il chip e l'array di elettrodi sono collegati con una sottile striscia di poliimide).



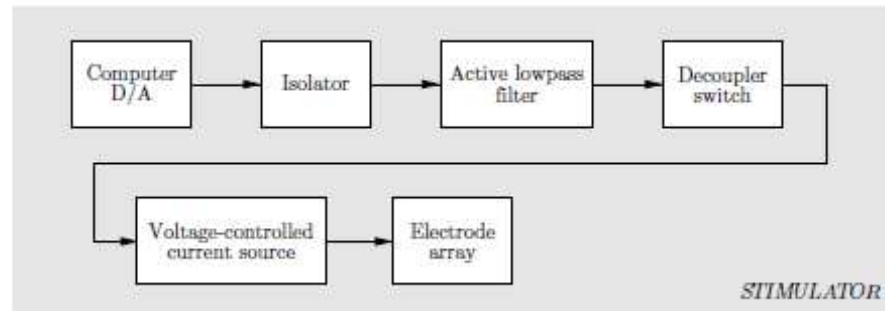
I parametri che deve soddisfare il segnale agli elettrodi sono riportati nella figura seguente:



A= 100-600 μA

B= 0.1-0.2 ms

C= 8-100 ms (corrispondenti ad una frequenza di 10-125 Hz)



Two Devices, Two Trials

Argus I – feasibility study

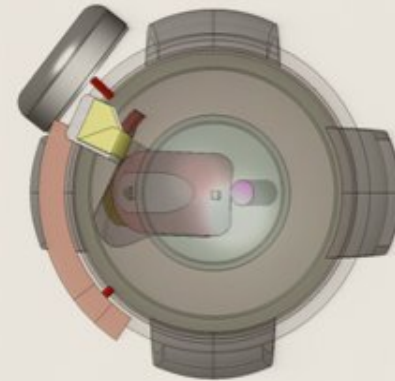
- 16 electrodes
- 6 Subjects-single surgeon
- Practical Implant Proof of Concept – chronic stimulation over 6 years in patients.



Argus I

Argus II – prospective trial

- 60 electrodes
- 32 subjects implanted to date
- Aimed at demonstrating safety and efficacy.



Argus II



Performance with System

- All subjects see phosphenes
- All subjects use the system at home

- Object Localization
- Motion Discrimination
- Orientation and Mobility
- Visual Acuity Testing

LIMITI

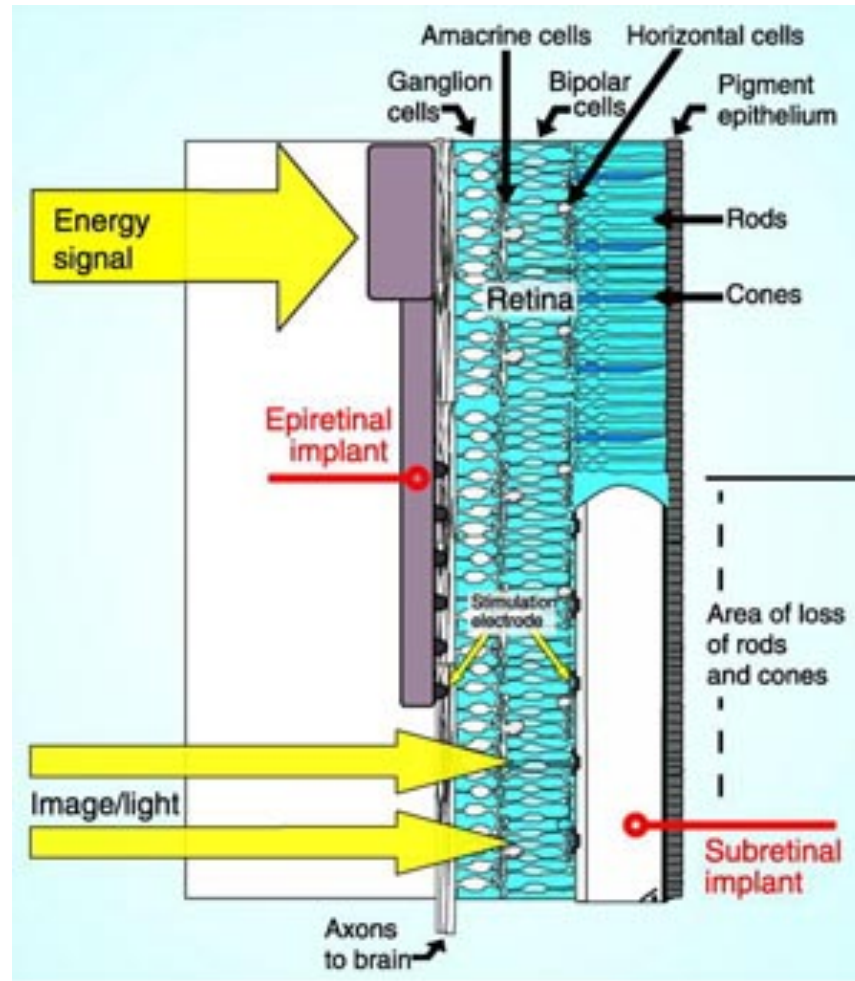
Ricordando la struttura della retina si è visto che lo strato di cellule gangliari è ricoperto da un altro strato formato dagli assoni di tali cellule ed è su questo strato che viene posto l'array di elettrodi: è quindi molto difficile stimolare selettivamente una certa zona della retina senza stimolare anche gli assoni delle cellule delle regioni circostanti.

Notevoli problemi si stanno incontrando per il fissaggio della protesi: infatti la natura estremamente delicata della retina unita agli stress meccanici continui a cui è sottoposto l'occhio non hanno ancora permesso di trovare un metodo di ancoraggio dell'impianto che possa permettere di pensare ad impianti permanenti.

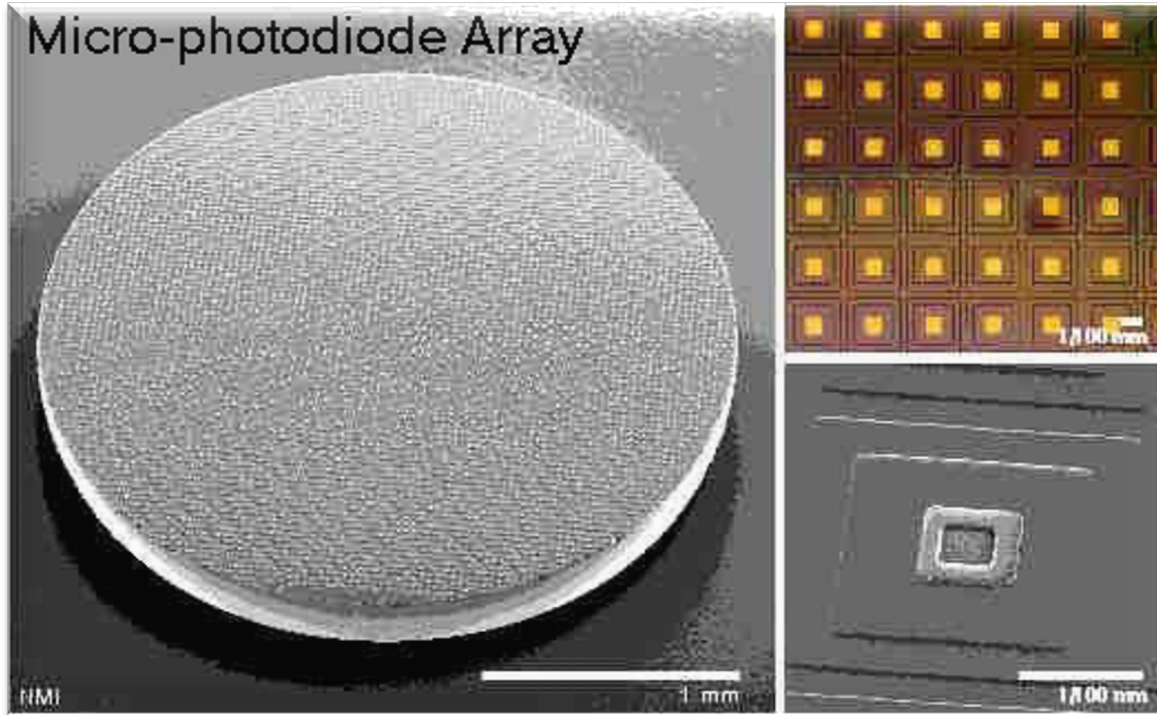
Un altro problema è dato dalla possibilità di formazione di tessuto fibroso attorno all'impianto che potrebbe comprometterne le prestazioni (ad esempio isolando elettricamente gli elettrodi).

Vi è infine il problema legato ai materiali ed alla biocompatibilità: infatti sebbene non si siano verificati problemi di infezioni negli esperimenti finora svolti, mancano ancora i dati sulla risposta dell'organismo ospite ad impianti a lungo termine (gli esperimenti sugli animali per lo studio della biocompatibilità sono appena iniziati).

Protesi Subretinale

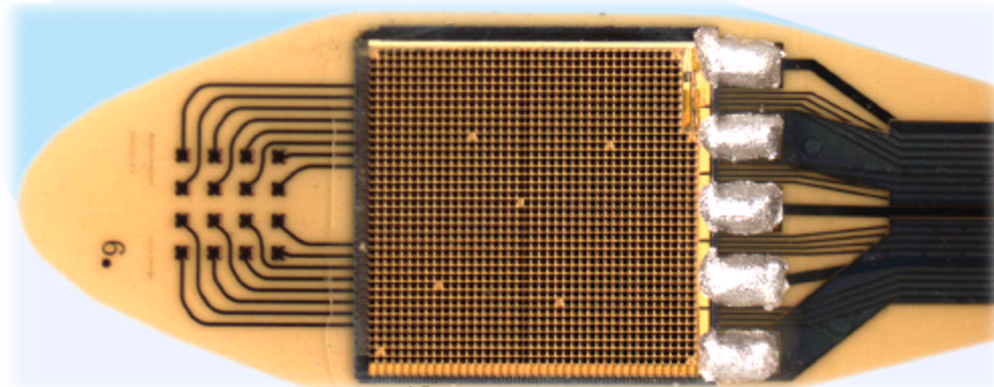


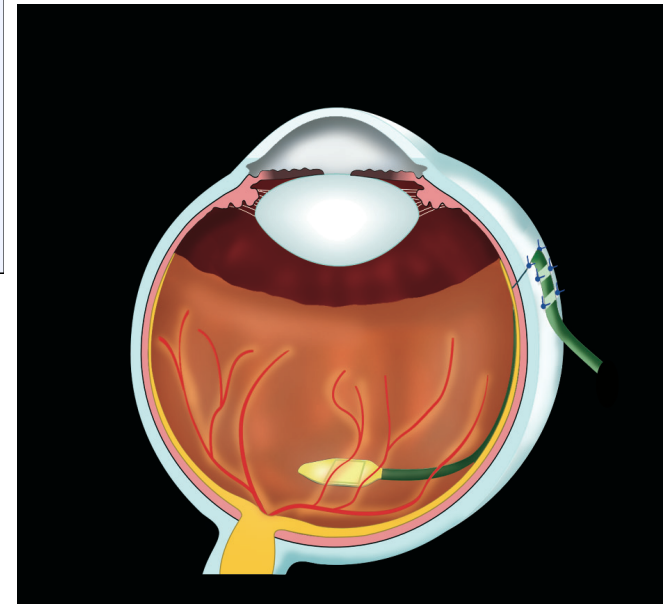
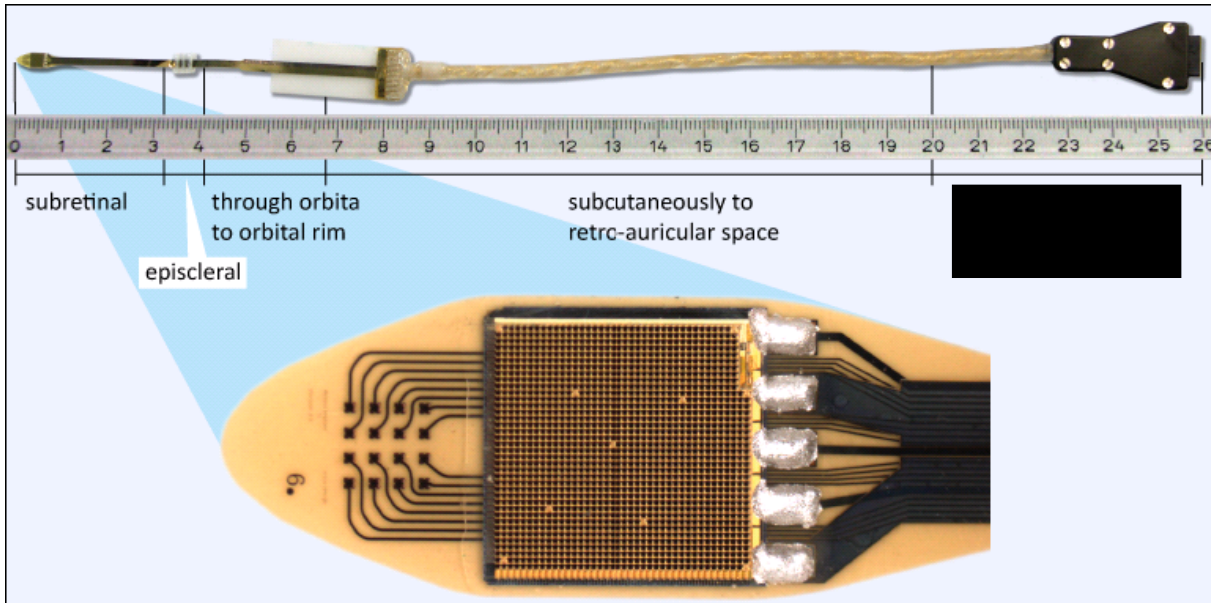
Micro-photodiode Array



Come Funziona?

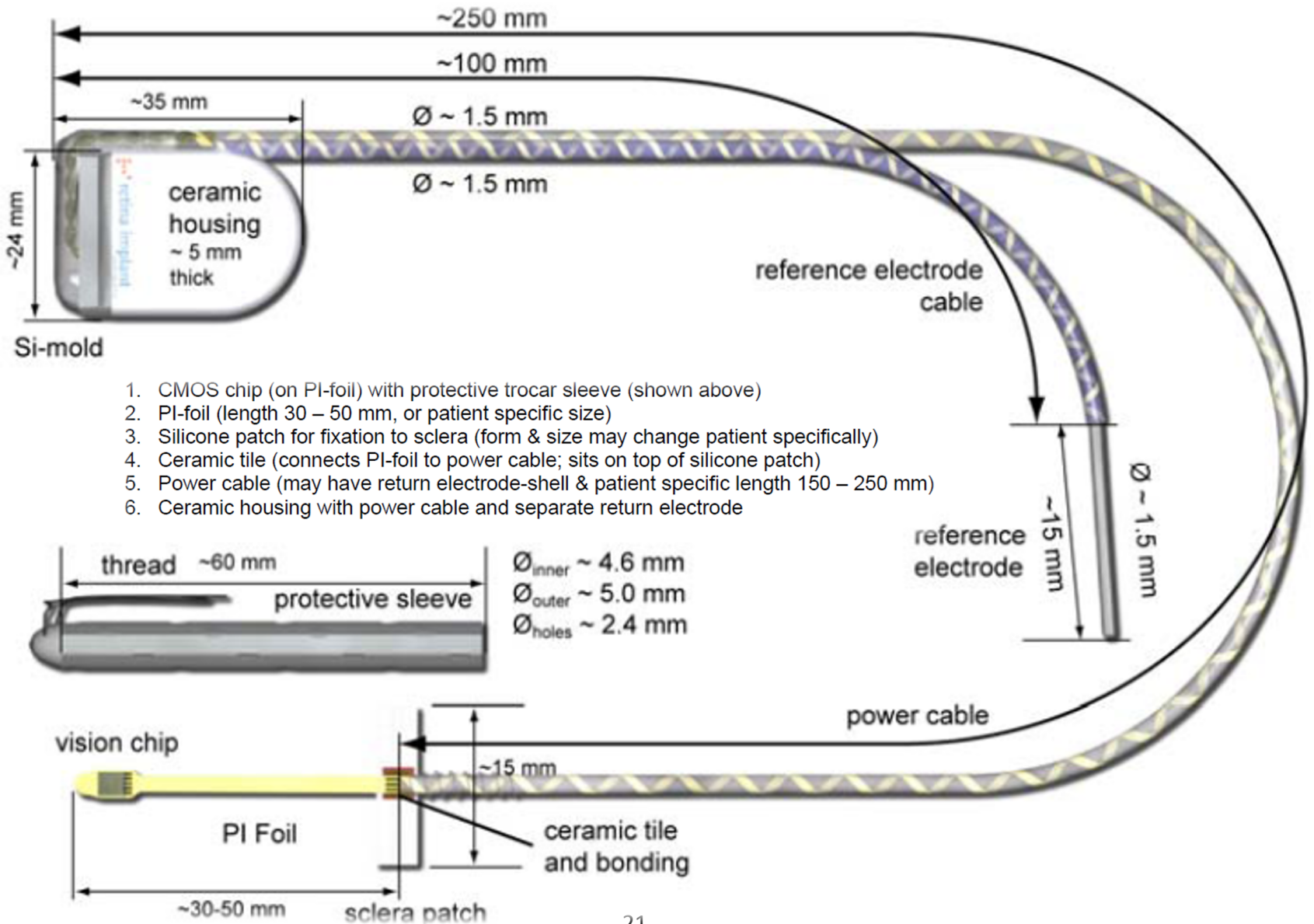
- Impianto ATTIVO con elementi sensibili alla luce capaci di sostituire in parte la funzione dei fotorecettori danneggiati lavorando a livello del corrispondente strato retinico.
- Ogni fotocellula sulla superficie del chip trasforma l'energia luminosa in energia elettrica in modo da stimolare la retina sulla base della intensità di stimolazione luminosa locale





- **Chip: 1500 Microphotodiodes, Amplifiers and TiN electrodes,**

Schema completo dell'impianto



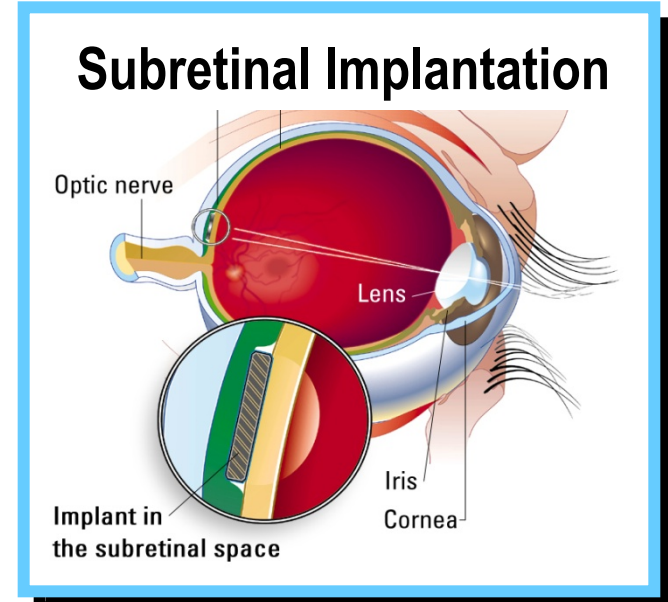
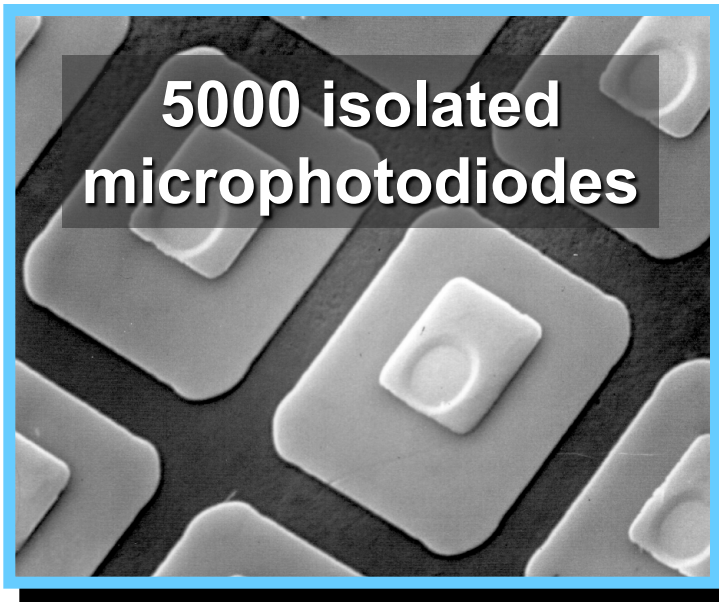
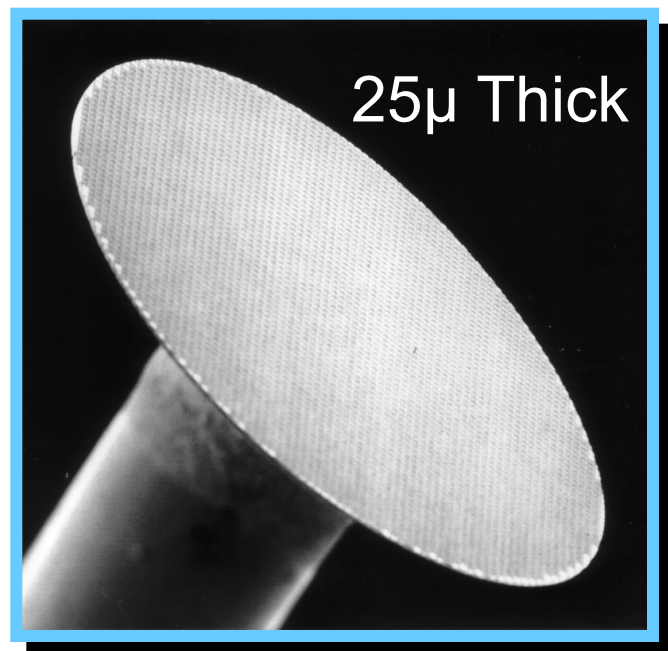
1. CMOS chip (on PI-foil) with protective trocar sleeve (shown above)
2. PI-foil (length 30 – 50 mm, or patient specific size)
3. Silicone patch for fixation to sclera (form & size may change patient specifically)
4. Ceramic tile (connects PI-foil to power cable; sits on top of silicone patch)
5. Power cable (may have return electrode-shell & patient specific length 150 – 250 mm)
6. Ceramic housing with power cable and separate return electrode

LIMITI

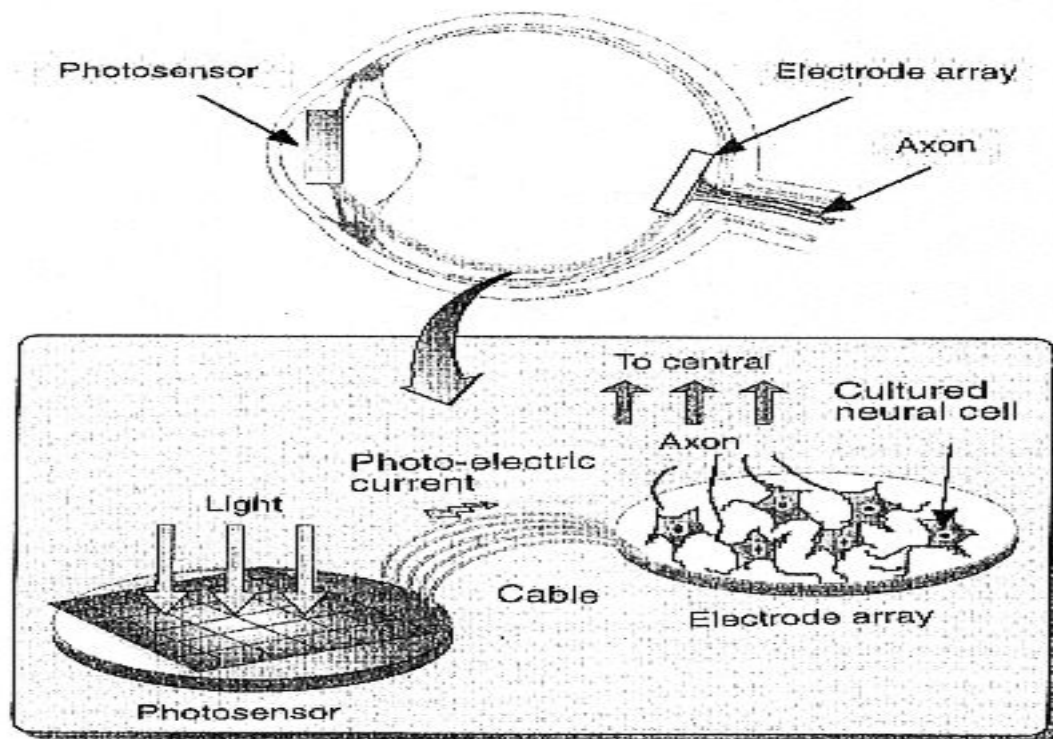
La maggior parte dei problemi che si riscontra nelle protesi retinali è dovuto alla delicatezza del sito d'impianto: nelle protesi subretinali (ancor più che nelle epiretinali) sono ancora enormi le difficoltà riscontrate nell'inserire e nel fissare l'impianto senza arrecare danni al delicato tessuto della retina.

Gli impianti subretinali costituiscono l'approccio più recente al mondo delle protesi visive: mancano pertanto esperimenti su soggetti umani e dati sulla biocompatibilità sia a breve che a lungo termine.

Le protesi subretinali traggono energia direttamente dalla radiazione luminosa incidente: questo fatto, che indubbiamente rappresenta un vantaggio in termini di ingombro e semplicità del dispositivo, potrebbe anche essere un limite in quanto l'energia ricavata potrebbe non essere sufficiente per il corretto funzionamento della protesi.



Protesi EpiRetinali Ibride



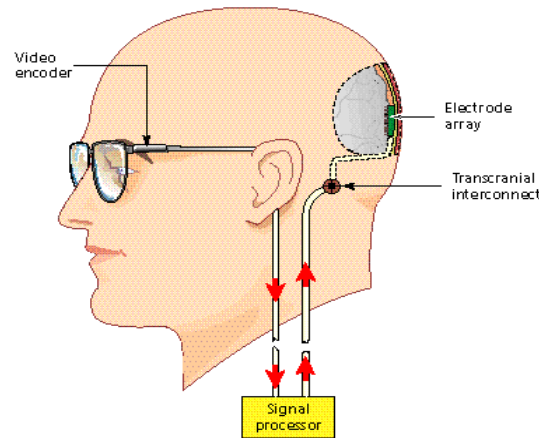
Questo tipo di protesi nasce dalla necessità di favorire una connessione stabile tra i neuroni del paziente ed il dispositivo. Una protesi retinale ibrida è una protesi oculare costituita da un unità esterna di acquisizione ed elaborazione dell'immagine e da un unità impiantata di stimolazione; ciò che differenzia una protesi ibrida da una epiretinale è la coltura di neuroni attaccata all'array di elettrodi, i cui assoni dovrebbero stabilire una connessione sinaptica con i neuroni del sistema nervoso del paziente; in questo il paziente dovrebbe essere in grado di recuperare parzialmente il senso della vista tramite la percezione di fosfeni in seguito alla somministrazione di stimoli elettrici in corrispondenza dell'array di elettrodi.

LIMITI

Come evidenziato dai risultati degli esperimenti non si è ancora trovato un metodo efficace per guidare gli assoni nella direzione voluta e per indurli a stabilire connessioni sinaptiche con altri neuroni.

Ammettendo di riuscire in quanto detto sopra non è comunque assicurata la proprietà di retinotopia: ciò significa che i fosfeni evocati si troverebbero in posizioni dello spazio non corrispondenti a quelle desiderate rendendo molto difficile la ricostruzione dell'immagine.

Protesi Corticali



Con questo tipo di protesi si cerca di recuperare la funzione visiva stimolando direttamente la porzione di corteccia cerebrale responsabile della formazione delle immagini.

L'aspetto che ha fatto prendere in considerazione la corteccia come sito d'impianto per una protesi visiva è la sua organizzazione retinotopica; alcuni studi svolti in questo campo hanno infatti indotto a pensare che stimoli visivi in punti vicini della retina vanno ad attivare punti vicini della corteccia visiva.

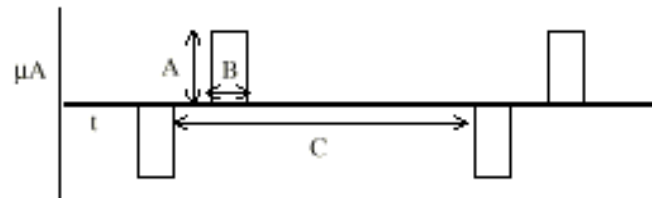
Purtroppo esperimenti più recenti hanno costretto a rivedere questo concetto avendo rilevato alcune forti non linearità nella mappa retina-corteccia.

Ciò che fa ben sperare nel funzionamento degli impianti corticali è la capacità della corteccia visiva di adattare continuamente la sua attività in risposta ai cambiamenti degli stimoli visivi (sia a breve che a lungo termine).

Sfruttando questa proprietà (detta plasticità neuronale) si spera di indurre il cervello a "reimparare a vedere" facendo in modo che i fosfeni evocati rappresentino sempre più fedelmente il mondo reale.

La connessione tra l'unità esterna (processore video e generatore di impulsi) e l'unità interna (array di elettrodi) può essere realizzata per mezzo di un sistema di trasmissione a RF simile a quello visto per le protesi epiretinali o tramite un cavo che attraversa la scatola cranica.

Il segnale presente all'elettrodo deve essere di tipo bifasico



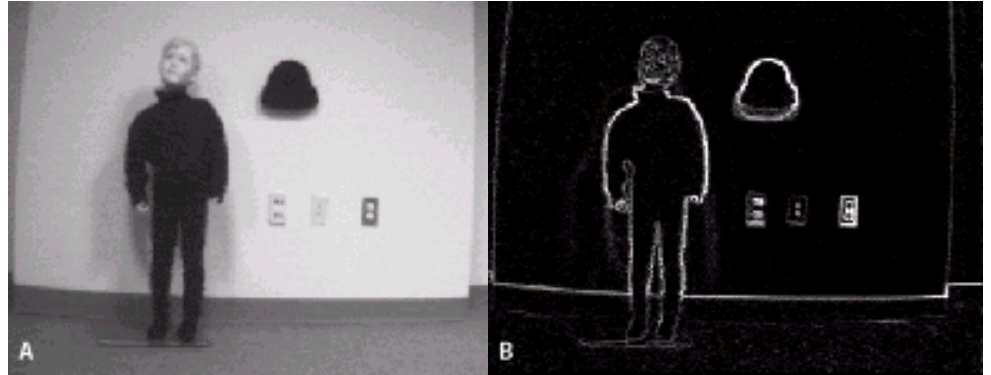
A= 1-5 mA (per elettrodi piatti)

A= 2-25 μA (per elettrodi impiantati)

B= 0.5 ms

C= 20-250 ms (corrispondenti ad una frequenza di 4-50 Hz)

COVESTI IN ANCHETTA NON TANTO AL CORO E STAZIONE CON IL TELEFONO.



LIMITI

I problemi principali legati a questo tipo di impianto sono la difficoltà dell'operazione chirurgica per l'inserimento della protesi ed il successivo rischio di infezioni, più elevato rispetto agli altri siti di impianto(essendo l'area stimolata molto maggiore rispetto alle protesi oculari).

Un altro problema è dato dal fatto che non si è ancora trovato un metodo efficace per fissare gli elettrodi alla corteccia in modo che il funzionamento del dispositivo non sia influenzato dai movimenti del paziente.

Sebbene la strada degli impianti corticali sia stata la prima ad essere percorsa nell'ambito delle protesi visive non è stato ancora raccolto un numero sufficiente di dati sulla biocompatibilità a lungo termine.